

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 03-097466

(43)Date of publication of application : 23.04.1991

(51)Int.Cl.

A61L 27/00

(21)Application number : 01-234478

(71)Applicant : MURATA MFG CO LTD

(22)Date of filing : 08.09.1989

(72)Inventor : KOKUBO TADASHI  
ABE YOSHIO

## (54) METHOD OF COATING BASE MATERIAL WITH LIFE-ACTIVATABLE APATITE HYDROXIDE

## (57)Abstract:

PURPOSE: To coat the outer surfaces of all in vivo base materials adapted to be used with a life-activatable apatite hydroxide having a structure and a composition resembling to those of the bone by dipping a base material having its outer surface formed thereon with nuclei of apatite, in a water solution having an ion concentration substantially equal to that of the body fluid.

CONSTITUTION: A base material having on its outer surface nuclei of apatite is dipped in a water solution in which apatite hydroxide component having a volume equal to or greater than the saturated concentration and dissolved in the solution so as to conveniently obtain a life-activatable apatite hydroxide film having a large film thickness without heat treatment at a high temperature. Thus obtained apatite film resembling to the bone is not only excellent in the bonding ability with the bone structure but exhibits an excellent affinity with respect to the outer skin, the muscle or the like. Accordingly, it is possible to coat the outer surface of the base material with life-activatable apatite resembling to the in vivo bone with an extremely convenient manner without using heat treatment.

## ⑫ 公開特許公報(A) 平3-97466

⑤ Int.Cl.<sup>5</sup>

A 61 L 27/00

識別記号

庁内整理番号

⑬ 公開 平成 3 年(1991) 4 月 23 日

F  
M6971-4C  
6971-4C

審査請求 未請求 請求項の数 4 (全 6 頁)

⑭ 発明の名称 生体活性水酸アパタイト膜のコーティング法

⑮ 特 願 平1-234478

⑯ 出 願 平1(1989) 9 月 8 日

⑰ 発 明 者 小 久 保 正 京都府長岡京市梅が丘 2 丁目 50 番地

⑱ 発 明 者 安 部 良 夫 京都府長岡京市天神 2 丁目 26 番 10 号 株式会社村田製作所  
内

⑲ 出 願 人 株式会社村田製作所 京都府長岡京市天神 2 丁目 26 番 10 号

## 明 細 書

## 1. 発明の名称

生体活性水酸アパタイト膜のコーティング法

## 2. 特許請求の範囲

(1) アパタイトの核を表面に有する基材を、飽和濃度近くもしくは飽和濃度を越える量の水酸アパタイト成分を溶解した水溶液に浸漬することにより、基材表面に骨類似の水酸アパタイトの膜を形成させることを特徴とする生体活性水酸アパタイト膜のコーティング法。

(2) 前記水溶液は、溶質として Ca と P を次のイオンに換算して、

Ca<sup>2+</sup> 0.01 ~ 10 mMHPO<sub>4</sub><sup>2-</sup> 0.01 ~ 50 mM

の範囲で含有する請求項第 1 項に記載の生体活性水酸アパタイト膜のコーティング法。

(3) 前記水酸アパタイト成分を溶解した水溶液は、その pH が 5 ~ 9 の範囲にある請求項第 1 項に記載の生体活性水酸アパタイト膜のコーティング法。

(4) 前記水酸アパタイト成分を溶解した水溶液は、その温度が 0 ~ 70 °C の範囲にある請求項第 1 項に記載の生体活性水酸アパタイト膜のコーティング法。

## 3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は、骨修復材料、体内埋め込み式医療器具器材、医療用品、各種人工臓器などの生体中で使用される材料のコーティング法に関するものである。

更に、詳しくは本発明は、無機材料、金属材料、有機材料を問わず、生体内で使用されるすべての材料の表面に、骨と類似した構造と組成を有する生体活性な水酸アパタイト膜のコーティング法に関するものである。

(従来技術)

水酸アパタイトを基材にコーティングする方法としては、プラズマ溶射法を用いたもの(特開昭 62-34559 号公報、特開昭 63-160663 号公報)や、Ca と P を含んだ溶液または化

合物を基材表面に塗布し、これを焼結させる方法（特開昭62-231669号公報、特開昭63-24952号公報、特開昭63-46165号公報）が一般的である。

この他にスパッタリング法（特開昭58-109049号公報）や、フレイム溶射法（日本セラミックス協会 1988第1回秋期シンポジウム講演予稿集 401~402ページ）、ガラスフリットによる焼付け法（第9回バイオマテリアル学会大会予稿集 1987 6ページ）、電気泳動法（日本セラミックス協会 1988第1回秋期シンポジウム講演予稿集 417~418ページ）などがあり、さらには、本発明の発明者らによる水溶液とガラスを用いる方法が提案されている（特願平1-74829号）。

（発明が解決しようとする問題点）

上記した水酸アパタイトを基材にコーティングする方法のうち、プラズマ溶射法、フレイム溶射法は、複雑で高価な装置を必要とすること、また緻密な膜を作りにくいこと、さらには原料の水酸

また、ガラスと水溶液を利用する方法は、膜厚が1~2 $\mu$ mと薄いため、生体内に埋入した場合、アパタイト膜が骨に吸収されてしまい、骨と結合させるという用途には使用できないという問題がある。

本発明者らはさきに、ガラス中にアパタイトとウォラストナイトを析出させる方法によって、生体内で短期間に骨と自然に強く化学的に結合する生体活性を有し、しかも長期にわたって高い機械的強度を保つ結晶化ガラスを開発した。本発明者らはこの生活活性を支配する因子を追及する過程で、セラミックスが骨と結合する際に重要な役割を果たすのは、焼結法やガラス結晶化法によりつくられたセラミックス中に存在するアパタイト相ではなく、それらが体内に埋入されたとき周囲の体液と反応して新しく作る骨類似のアパタイト相であることを明らかにした。さらにこのアパタイト相は、それら骨と結合するセラミックスを細胞を含まず無機イオン濃度だけをヒトの体液に等しくした水溶液に浸漬しただけでも作られることを

アパタイトが一旦高温で溶融されるので、生体内のアパタイトと異なる種類のアパタイトの膜が形成されることになるという問題がある。

また、スパッタリング法は、複雑で高価な装置を必要とすること、原料の水酸アパタイトが一旦高エネルギーで分解されるので、生体内のアパタイトと異なる種類のアパタイトの膜が形成されることになるという問題がある。

また、焼結法や、ガラスフリット法は、850℃前後の熱処理を必要とするため、耐熱性の高い基材にしか適用できないこと、さらにこの場合も原料の水酸アパタイトが一旦高温で加熱処理されるので、生体内のアパタイトと異なる種類のアパタイトの膜が形成されることになるという問題がある。

また、電気泳動法は、基材自身を電極として用いるため、良導性の金属基材にしか適用できないこと、原料に焼結アパタイトを用いるため、生体内のアパタイトと異なる種類のアパタイトの膜が形成されることになるという問題がある。

見出した。

本発明者らはこれらの知見をもとに、種々の基材の表面にアパタイトの核を形成させた後、体液に近いイオン濃度を有する水溶液中に浸漬させることにより、基材表面に骨類似のアパタイト相を形成させ得ることに着目し、鋭意研究の結果、予見どおりに生体活性水酸アパタイトの膜が得られることを可能とした。

したがって、この発明は、無機材料、金属材料、有機材料を問わず、すべての基材の上に、加熱処理を行うことなく、生体内の骨と類似の生体活性アパタイトの膜を極めて簡便にコーティングできる方法を提供するものである。

（問題点を解決するための手段）

すなわち、この発明は、アパタイトの核を表面に有する基材を、飽和濃度近くもしくは飽和濃度を越える量の水酸アパタイト成分を溶解した水溶液に浸漬することにより、基材表面に骨類似の水酸アパタイトの膜を形成させることを特徴とする生体活性水酸アパタイト膜のコーティング法で

ある。

(実施の条件)

本発明のコーティング法を実施するにあたっては、以下のように、水溶液中のイオン濃度、pH、温度について条件を設定しておく必要がある。

前記水溶液の濃度は、アパタイトの構成成分である $\text{Ca}^{2+}$ イオンと $\text{HPO}_4^{2-}$ イオンをその飽和濃度に近いもしくはこれを少し越えた量の濃度で含んでいることを要する。

その例を第1表に示す。第1表中、試料番号1～7は $\text{Ca}^{2+}$ イオンと $\text{HPO}_4^{2-}$ イオンのみを含む水溶液である。試料番号8～13は $\text{Ca}^{2+}$ イオンと $\text{HPO}_4^{2-}$ イオンの他に $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ 、 $\text{Mg}^{2+}$ 、 $\text{Cl}^-$ 、 $\text{HCO}_3^-$ 、 $\text{SO}_4^{2-}$ などを種々含有する水溶液である。試料番号14はヒトの血漿とほぼ等しいイオン濃度を有するものである。これらはいずれもアパタイトの核をその表面に有する基材上に水酸アパタイト膜の形成能力を有するものである。ただし、 $\text{Ca}^{2+}$ イオンまたは $\text{HPO}_4^{2-}$ イオンの濃度が0.01mM未満では膜形成

能力がきわめて低く、 $\text{Ca}^{2+}$ イオンまたは $\text{HPO}_4^{2-}$ イオンの濃度がそれぞれ10mM、50mMを越えると、水溶液中いたるところに水酸アパタイトの沈殿が生じ、目的の基材上には水酸アパタイトの膜が成膜されない。したがって、溶質としてCaとPを次のイオンに換算して、 $\text{Ca}^{2+}$ 0.01～10mM、 $\text{HPO}_4^{2-}$ 0.01～50mMの範囲で含有することが必要である。水溶液の溶質として必須であるイオンは $\text{Ca}^{2+}$ イオンまたは $\text{HPO}_4^{2-}$ の2つであるが、それ以外に $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ 、 $\text{Mg}^{2+}$ 、 $\text{Cl}^-$ 、 $\text{HCO}_3^-$ 、 $\text{SO}_4^{2-}$ などのイオンを含んでいてもかまわない。水溶液が長期間にわたって安定したイオン溶解状態を保つためには、試料番号14の疑似体液の組成が最も望ましい。

(以下、余白)

第 1 表  
(水溶液のイオン濃度：mM)

イオン	試 料 番 号													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
$\text{Ca}^{2+}$	0.01	0.1	10	0.1	10	0.1	10	0.5	5	10	0.5	5	10	2.5
$\text{HPO}_4^{2-}$	0.01	0.1	0.1	5	5	50	50	1	1	1	10	10	10	1
$\text{Na}^+$	0	0	0	0	0	0	0	51	104	5.2	159	100	4.2	142
$\text{K}^+$	0	0	0	0	0	0	0	5	0	1	0	3	0	5
$\text{Mg}^{2+}$	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	1	0	1.5	1.5
$\text{Cl}^-$	0	0	0	0	0	0	0	55	113	20	152	113	13	155.3
$\text{HCO}_3^-$	0	0	0	0	0	0	0	0	4.2	4.2	0	0	4.2	4.2
$\text{SO}_4^{2-}$	0	0	0	0	0	0	0	0.5	0	0.5	0	0.2	0	0.5

次に、水溶液のpHについて説明すると、水酸アパタイトは酸性域では不安定で、中性またはアルカリ性域で安定に析出する。本発明の方法で水酸アパタイトをコーティングする場合、水溶液のpHは一般に第2表に示すように、調整時と浸漬後で異なり、浸漬中にpHが大きくなる方向に変化する。水酸アパタイト膜を生成させるためには、浸漬中にpHが7以上になることが必要である。そのためには調整時のpHは5以上でなければならない。また、調整時のpHが9を越えると水酸アパタイトの沈殿が水溶液中いたところで自然発生的に起り、水酸アパタイトの成膜ができなくなる。したがって水溶液のpHは5～9に限定される。水溶液のpHは調整時から水酸アパタイト膜の生成終了まで変化しないことが望ましく、そのためにはトリスヒドロキシメチルアミノメタン ( $(\text{CH}_2\text{OH})_3\text{CNH}_2$ ) 50 mMと塩酸 ( $\text{HCl}$ ) 45 mMなどの緩衝剤を水溶液に加えてpHを7～9に保つことが有効である。

次に、水溶液の温度について説明する。水酸ア

パタイトの溶解度は温度が上昇するにつれて低くなる。つまり、水溶液の温度を低くすると、アパタイトの溶解度が大きくなり、言い換えれば、過飽和度は小さくなり、イオン濃度を小さくすると同じこととなる。第3表のように0℃未満になると膜厚の増加が急激に押えられるか水溶液が凝固する。また温度を高くすると過飽和度は大きくなるが70℃を越えると膜の相が水酸アパタイトの単相ではなくなる。したがって、水溶液の温度は0～70℃に限定される。

(以下、余白)

第2表  
(pHと膜の関係: 50℃)

調整時pH	4.0	4.5	5.1	6.3	7.0	7.5	8.1	8.9	9.3
浸漬後pH	5.5	6.6	7.0	7.2	7.6	7.9	8.8	9.5	9.8
膜厚(μm)	0	0	5	7	15	20	30	30	0

第3表  
(水溶液の温度と成膜の関係)

温度(℃)	-0.5	0	3	5	10	30	50	70	75
膜厚(μm)	0.1	3	5	7	10	30	30	10	10
膜相	HAP	HAP	HAP	HAP	HAP	HAP	HAP	HAP	HAP, CC

HAP: 水酸アパタイト CC: 炭酸カルシウム水和物

本発明において、アパタイトの核を表面に有する基材としては、その素材や形状は限定されない。すなわち、基材の材質は無機物、金属、有機物のいずれであってもかまわない。また基材の形状は平板に限らず、凸面体、凹面体あるいはそれらの混じった複雑な形状でもよい。

#### (実施例)

以下、本発明を実施例にしたがって詳細に説明する。

#### 実施例1.

基板にあらかじめガラスと水溶液を用いた方法でアパタイトの核、この場合は1μmのアパタイト膜を形成させておいた。このとき、基板としては第4表に示す各種のものを用い、ガラスには、 $\text{CaO}$  49.9モル%、 $\text{SiO}_2$  35.5モル%、 $\text{P}_2\text{O}_5$  7.1モル%、 $\text{MgO}$  7.1モル%、 $\text{CaF}_2$  0.4モル%の組成のものを用いた。そして第1表に示した試料14の水溶液を用い、基板とガラスを1mmの間隔をおいて対向させ、水溶液のpHを7～9に、水溶液の温度を30～50℃

に調整しながら、基板の表面にアパタイト膜を形成した。

次に、第1表に示した試料番号14の組成からなる水溶液を準備した。この水溶液は、塩化ナトリウム、炭酸ナトリウム、塩化カリウム、磷酸カリウム、塩化マグネシウム、塩化カルシウムを秤量し、イオン交換水に溶解して作成した。この水溶液に緩衝剤としてトリスヒドロキシメチルアミノメタンと塩酸をそれぞれ50 mMおよび45 mM加え、水溶液のpHを7.25に保った。

さらに、第1図に示すように、得られた水溶液を30 ml秤量し、ポリエチレン製の容器1に投入し、上記した方法で表面にアパタイト膜を形成しておいた基板をこの容器1の中に浸漬し、50℃で恒温槽中に保持した。1日後水溶液の中から基板を取り出し、イオン交換水で軽く洗浄し、約半日室温で乾燥させた。

得られた試料は基板の表面に生体活性水酸アパタイト膜が形成されており、その膜厚は核としていたアパタイトの厚み1 μmよりも20～30倍

厚くなっており、接着強度も向上していた。さらに膜相、構造は第4表に示すような結果であった。

なお、アパタイトの核を表面に有する基材としては、上記した実施例のほかに、従来技術の項で説明した既存のアパタイトコーティング法で形成したものを基材として利用でき、本発明の方法でその表面を極めて簡便に骨類似アパタイト膜に改質することができる。

(以下、余白)

第4表  
(基板による膜質の違い)

基板	膜厚(μm)	接着強度(MPa)	膜相	構造
シリカガラス	25-30	9-11	炭酸含有水酸アパタイト	骨類似
スライドガラス	25-30	9-11	同上	同上
アルミナ焼結体	25-30	11-13	同上	同上
ジルコニア焼結体	25-30	10-12	同上	同上
Pt金属	20-25	3-4	同上	同上
Au金属	20-25	3-4	同上	同上
316ステンレス鋼	20-25	3-4	同上	同上
Ti金属	20-25	3-4	同上	同上
Ti-6Al-4V合金	20-25	3-4	同上	同上
ポリメチル	25-30	7-8	同上	同上
メタクリレート				
ポリエチレン	25-30	7-8	同上	同上

#### 実施例2.

実施例1と同じ方法でアパタイトの核をその表面に有する基板と水溶液を準備した。なお、このとき基板としてはアルミナ焼結体を用いた。次いで、実施例1と同じように基板を水溶液中に浸漬し、50℃で1日浸漬して水溶液の量とその膜厚の関係を調べた。実験条件とその結果を第5表に示した。第5表から水溶液の量を変化させることにより膜厚のコントロールが可能ながことが明らかである。

第5表

(水溶液量による膜厚の違い)

水溶液量(ml)	膜厚(μm)
10	10
20	20
40	40
100	100
200	150

## (発明の効果)

以上の実施例から明らかなように、本発明方法によれば、アパタイトの核を表面に有する基材を、飽和濃度近くかもしくは飽和濃度を越える量の水酸アパタイト成分を溶解した水溶液に浸漬することにより、高温での加熱処理を行うことなく、簡便に膜厚の厚い生体活性水酸アパタイト膜が得られ、得られた骨類似のアパタイト膜は骨組織との結合性に優れるだけでなく、表皮や筋肉等の軟組織とも優れた親和性を示すという効果を有する。

## 4. 図面の簡単な説明

第1図は、本発明方法を実施するための装置を示す断面図である。

1はポリエチレン製の容器、2は擬似体液、3はアルミナ焼結体基板。

特許出願人

株式会社村田製作所

第1図

